

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1925

THÈSE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

N°

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

**PIERRE GLEY**

*né à Paris le 19 juillet 1898,*

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,  
Préparateur à l'École des Hautes-Études (Collège de France).

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

# FONCTIONS DES SURRÉNALES

---

*Président* : M. CHARLES RICHET, Professeur.

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

**L. MARETHEUX, Directeur**

1, RUE CASSETTE, 1

1925



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1925

THÈSE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

N°

---

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

**PIERRE GLEY**

*né à Paris le 19 juillet 1898,*

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,  
Préparateur à l'École des Hautes-Études (Collège de France).

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

# FONCTIONS DES SURRÉNALES

---

*Président* : M. CHARLES RICHET, Professeur.

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

**L. MARETHEUX, Directeur**

1, RUE CASSETTE, 1

---

1925

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

## Le Doyen. Professeurs

Anatomie . . . . .  
Anatomie médico-chirurgicale . . . . .  
Physiologie . . . . .  
Physique médicale . . . . .  
Chimie organique et chimie générale . . . . .  
Bactériologie . . . . .  
Parasitologie et histoire naturelle médicale . . . . .  
Pathologie et thérapeutique générales . . . . .  
Pathologie médicale . . . . .  
Pathologie chirurgicale . . . . .  
Anatomie pathologique . . . . .  
Histologie . . . . .  
Pharmacologie et matière médicale . . . . .  
Thérapeutique . . . . .  
Hygiène . . . . .  
Médecine légale . . . . .  
Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .  
Pathologie expérimentale et comparée . . . . .

M. ROGER.  
MM.  
NICOLAS.  
CUNEO.  
CH. RICHET.  
N. . . . .  
DESGREZ.  
BEZANÇON.  
BRUMPT.  
MARCEL LABBÉ.  
SICARD.  
LECENE.  
ROUSSY.  
PRENANT.  
RICHAUD.  
CARNOT.  
BERNARD.  
BALTHAZARD.  
MENETRIER.  
ROGER.  
ACHARD.  
WIDAL.  
GILBERT.  
CHAUFFARD.  
MARFAN.  
NOBECOURT.  
H. CLAUDE.  
JEANSELME.  
GUILLAIN.  
TEISSIER.  
DELBET.  
LEJARS.  
HARTMANN.  
GOSSET.  
TERRIEN.  
LEGUEU.  
COUVELAIRE.  
BRINDEAU.  
JEANNIN.  
J.-L. FAURE.  
OMBREDANNE.  
VAQUEZ.  
SEBILEAU.  
DUVAL.  
SERGENT.

Clinique médicale . . . . .

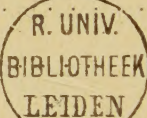
Hygiène et clinique de la première enfance . . . . .  
Clinique des maladies des enfants . . . . .  
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale . . . . .  
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .  
Clinique des maladies du système nerveux . . . . .  
Clinique des maladies contagieuses . . . . .

Clinique chirurgicale . . . . .

Clinique ophtalmologique . . . . .  
Clinique des maladies des voies urinaires . . . . .

Clinique d'accouchements . . . . .

Clinique gynécologique . . . . .  
Clinique chirurgicale infantile . . . . .  
Clinique thérapeutique . . . . .  
Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . .  
Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .  
Clinique prophédeutique . . . . .



## Agrégés en exercice :

MM. ABRAMI  
ALGLAVE  
AUBERTIN  
BASSET  
BAUDOUIN  
BINET  
BLANCHETIÈRE  
BRANCA  
BRULÉ  
BUSQUET  
CADENAT  
CHAMPY  
CHIRAY

MM. CLERC  
DEBRÉ  
DUVOIR  
ECALLE  
FIESSINGER  
FOIX  
GARNIER  
HARVIER  
HEITZ-BOYER  
HOVELACQUE  
I. DE JONG  
JOYEUX.  
HENRI LABBÉ

MM. LARDENNOIS  
LE LORIER  
LEMAITRE  
LEMIERRE  
LEVY-SOLAL  
LHERMITTE  
LIAN  
MATHIEU  
METZGER  
MOCQUOT  
MONDOR  
MOURE  
MULON

MM. PHILIBERT  
RIBIERRE  
Ch. RICHET fils  
ROUVIERE  
STROHL  
TANON  
TIFFENEAU  
VAUDESCAL  
VELTER  
VERNE  
VILLARET

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CHARLES RICHET



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41547525\\_0042](https://archive.org/details/IA41547525_0042)

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES FONCTIONS DES SURRÉNALES

---

## INTRODUCTION

L'étude des fonctions des surrénales est une des plus complexes de la physiologie. Depuis les travaux initiaux de Brown-Séquard qui ont montré que la surrénalectomie double entraîne fatalement la mort, beaucoup de physiologistes ont consacré des recherches à ce sujet. Aucun progrès n'a été fait dans cette question sans être l'objet de nombreuses discussions, d'où la vérité n'a pas toujours jailli. Les expériences mêmes de Brown-Séquard ont été longtemps contestées avant d'être définitivement admises. Sur les points que nous allons examiner dans cette thèse, nous verrons que toujours les opinions contraires ont été soutenues en même temps. D'autres exemples de discussion pourraient être cités, par exemple à propos de la cholestérine; enfin, tout le monde est au courant du débat actuel sur le rôle normal de l'adrénaline.

Nous avons donc abordé une étude que son historique prouve être une des plus difficiles de la physiologie. Ce sera notre excuse auprès de ceux qui nous liront, car nous sommes le premier à nous rendre compte que notre contribution, dans ce domaine, est des plus modestes.

---

## CHAPITRE PREMIER

### **SUR LA NATURE DES TROUBLES MUSCULAIRES DES ANIMAUX SURRÉNALECTOMISÉS**

Brown-Séquard, dans son mémorable travail sur l'extirpation des surrénales, publié en 1856, avait vu le premier que cette opération entraîne fatalement la mort et que celle-ci est précédée d'asthénie et de fatigue musculaire. Cependant, les conclusions de Brown-Séquard furent attaquées et l'on doit beaucoup aux travaux d'Abelous et Langlois, que l'on trouvera relatés dans la thèse de doctorat ès sciences de ce dernier (1) et qui établirent définitivement les faits avancés pour la première fois par Brown-Séquard. Comme celui-ci, ils constatèrent chez les animaux surrénalectomisés une asthénie musculaire si nette qu'elle a fait prononcer à Langlois les mots de parésie et même de paralysie. La recherche de la cause de ces phénomènes était intéressante au double point de vue physiologique et physio-pathologique, car ce symptôme se trouve non seulement chez les animaux surrénalectomisés, mais encore chez les malades atteints de maladie d'Addison. Sur certains indices, une curarisation possible fut incriminée. Et, sur la grenouille et le cobaye privés de leurs surrénales, la recherche de l'excitabilité des nerfs et de l'excitabilité musculaire fut entreprise. Langlois décrit, dans sa thèse, une expérience faite en répétant l'expérience classique de Cl. Bernard, ligature serrée de tout un membre, sauf le sciatique, et excitation de celui-ci, en comparant les effets de cette excitation à ceux de l'excitation du sciatique de la patte non liée. Toutes ces expériences concordent et Langlois conclut à une intoxication du type de celle du curare.

Ce résultat si intéressant ne fut pourtant pas unanimement

confirmé. Ainsi Gourfein (2) dit avoir observé que, même après la mort des grenouilles surrénalectomisées, le sciatique reste excitable, même par des courants de faible intensité.

Langlois, avant de publier sa thèse, eut connaissance du travail de Gourfein et répéta ses expériences. Il nie les conclusions de l'auteur suisse, et retrouva la dissociation d'excitabilité du type curarisation qu'il avait antérieurement observée.

Deux ans plus tard parut un excellent mémoire de Hultgren et Anderson (3) sur la Physiologie et l'Anatomie des surrénales. Au cours de leurs expériences, ils recherchèrent sur des chats surrénalectomisés l'excitabilité du nerf sciatique. Ils la trouvèrent absolument normale, même après la mort. Ce résultat s'inscrit donc contre les faits relatés par Langlois de curarisation chez le cobaye surrénalectomisé, puisque ces deux mammifères, chat et cobaye, présentent les mêmes symptômes généraux après la surrénalectomie.

Ce désaccord dans la constatation d'un phénomène d'une si grande importance nous a paru autoriser de nouvelles recherches. Nous les avons entreprises avec d'autant plus de facilité qu'il existe maintenant une méthode de mesure de l'excitabilité des nerfs et des muscles et, par conséquent, pouvant servir à apprécier la curarisation, la chronaxie. Rappelons brièvement le principe et l'application en matière de curarisation de la chronaxie.

La chronaxie est essentiellement une mesure de l'excitabilité nerveuse ou musculaire par rapport au temps. Si l'on cherche l'intensité de courant électrique minima nécessaire pour exciter un nerf ou un muscle, lorsque la durée de passage de ce courant dans le circuit d'excitation diminue, on constate que :

1° Au-dessus d'une certaine durée, l'intensité reste la même (rhéobase);

2° Au-dessous de cette durée, il faut faire croître l'intensité du courant pour obtenir une excitation.

La chronaxie est la durée de passage du courant, lorsque l'intensité nécessaire pour obtenir une excitation a atteint la valeur double de celle de la rhéobase.

Or, la chronaxie est en relation étroite avec les propriétés physiologiques des nerfs et des muscles. Elle varie par exemple avec la vitesse de l'influx nerveux et elle varie aussi avec la rapidité de la secousse musculaire. Un nerf et son muscle forment,

d'après les travaux de Lapicque, un ensemble physiologique. L'excitabilité du muscle se trouve définie de telle façon que l'influx provenant du nerf du muscle est celui dont les constantes sont le mieux choisies pour agir sur cette excitabilité. La chronaxie correspond exactement à ces propriétés et, pour un complexe neuro-musculaire donné, elle est la même pour le nerf et pour le muscle. Ce fait important a été dénommé, par Lapicque, l'isochronisme normal du nerf et du muscle.

Un grand nombre de poisons modifient les propriétés physiologiques des nerfs et des muscles. Lapicque a montré qu'ils agissent en troublant les caractères physiologiques soit du nerf, soit du muscle. Dès lors, les deux composants du complexe neuro-musculaire, influx nerveux et excitabilité musculaire, ne sont plus adaptés l'un à l'autre. Si, par exemple, l'excitabilité du muscle est modifiée, l'influx nerveux du nerf ne sera plus capable de la mettre en jeu. Or, la chronaxie suit docilement ces propriétés physiologiques. Lorsque la chronaxie de l'un des deux composants du complexe est devenue le double de celle de l'autre, il y a dissociation entre les constantes physiologiques et le fonctionnement normal est suspendu. L'excitation du nerf ne produit plus la contraction musculaire. C'est ce qui arrive au cours de la curarisation. Dans ce cas, c'est le muscle qui est atteint et sa chronaxie augmente considérablement. Celle du nerf, au contraire, reste normale, de sorte que la dissociation se produit, entraînant l'inexcitabilité pour le nerf, alors que le muscle reste excitable (nos moyens artificiels d'excitation étant beaucoup plus puissants que l'influx nerveux).

La chronaxie permet de suivre pas à pas les variations de l'excitabilité nerveuse et musculaire, et nous procure donc le moyen idéal d'étudier la curarisation.

Nous avons pris, comme animal d'expérience, la grenouille, objet de choix pour les recherches de chronaxie.

Nos expériences ont été faites avec l'appareillage de Lapicque, c'est-à-dire accumulateur de deux volts, réducteur de potentiel de Lapicque, condensateur de deux microfarads pour la rhéobase et second condensateur donnant jusqu'à 0,01 microfarad, résistance de 10.000 ohms, shunt de 3.000 ohms pour la recherche de la chronaxie du nerf, et électrode impolarisable au kaolin de Lapicque.

Nous avons opéré des grenouilles des deux sexes pendant la saison d'hiver, mais en été uniquement des grenouilles mâles, à cause de la difficulté qu'apporte à la surrénalectomie la présence d'œufs dans l'abdomen.

Les grenouilles étaient fixées sur un petit crucifix en bois par des liens. Ouverture para-médiane de l'abdomen pour ne pas blesser la veine abdominale centrale. Cautérisation par le galvano-cautère des surrénales qui, comme on sait, se présentent chez la grenouille sous la forme de deux minces trainées jaunâtres sur la face ventrale du corps de Wolf. Suture en deux plans. Les grenouilles sont conservées à la température du laboratoire, ce qui, comme l'a signalé Langlois, accélère l'apparition des accidents. Lorsqu'elles paraissaient malades, ce qui s'est produit en général le troisième jour après nos opérations, nous les sacrifions par piqûre du bulbe et, après destruction de la moelle, faisions la détermination de la chronaxie.

Nous avons d'abord déterminé la chronaxie du sciatique de quelques grenouilles normales, que nous avons trouvée, conformément aux chiffres donnés par Lapicque, de 0,3.

Puis, nous avons recherché la chronaxie du sciatique de grenouilles surrénalectomisées. Comme l'on cherche la chronaxie d'un nerf en prenant comme critère de l'excitation de ce nerf la secousse musculaire, et comme Langlois prétend qu'il y a curarisation chez les grenouilles surrénalectomisées, nous pensions ne pas avoir de réponse en excitant le nerf et que nous devrions rechercher directement la chronaxie du muscle. Mais, contrairement à nos prévisions, le muscle répondit parfaitement à l'excitation de son nerf, et nous trouvâmes des chiffres de chronaxie absolument normaux. Voici un exemple :

*Expérience du 30 janvier 1924.* — Grenouille mâle, poids 47 grammes, opérée le 25. Se fatigue vite, mais présente des réactions normales. Si on la fait sauter et qu'ensuite on la mette sur le dos, elle ne se retourne pas. Chronaxie, 0,28. Autopsie : surrénales complètement cautérisées.

Ce fait est déjà contraire à l'hypothèse d'une curarisation. Poursuivant la recherche, nous fîmes des déterminations simultanées de chronaxie sur le nerf et sur le muscle. Cette recherche n'est pas chose facile, car la chronaxie du muscle est assez délicate à obtenir avec précision. Même sur des sujets normaux, il

arrive qu'on ait de la peine à obtenir les mêmes chiffres que sur le nerf. Néanmoins, dans quelques cas, nous fûmes assez heureux pour obtenir, sur des grenouilles surrénalectomisées et présentant des signes évidents de déficience surrénale, des chiffres concordants pour les chronaxies du nerf et du muscle. Voici un exemple :

*Expérience du 18 janvier 1924.* — Grenouille mâle opérée le 15. Mise sur le dos, est incapable de se retourner. On la sacrifie. Chronaxie du nerf et du muscle, 0,25. Autopsie : surrénales complètement cautérisées.

Nous reprîmes alors les méthodes classiques de recherche de l'excitabilité par le courant galvanique et faradique pour vérifier les expériences de Langlois. Sur des grenouilles surrénalectomisées, et présentant des signes de déficience surrénale, nous recherchâmes l'excitabilité galvanique et faradique du sciatique. Nous la trouvâmes toujours conservée. Elle nous parut (puisque, avec ces méthodes, on ne peut faire de mesure précise) souvent très grande. Dans plusieurs cas, avec un accumulateur de 2 volts et un chariot de Du Bois-Raymond, nous avons obtenu des secousses à l'ouverture, le secondaire étant complètement sorti de la rainure dans laquelle on le fait glisser pour l'enfoncer dans le primaire. Nous avons sous les yeux le protocole d'une expérience dans laquelle nous avons encore une secousse d'ouverture, le secondaire étant éloigné de 0<sup>m</sup>40 du primaire.

A différentes reprises, nous avons fait cette recherche sur des grenouilles surrénalectomisées et que nous avons trouvées mortes dans leur bocal ; comme Gourfein, nous avons, dans ces cas, constaté que l'excitabilité persiste après la mort.

Ainsi donc, ni la recherche de la chronaxie du nerf et du muscle faite conjointement, ni la recherche de l'excitabilité par les procédés classiques, ne nous ont permis de vérifier les faits avancés par Langlois. Les grenouilles surrénalectomisées ne nous ont paru présenter aucun symptôme rappelant l'intoxication curarique.

Ceci nous amène à dire un mot de l'asthénie des animaux surrénalectomisés. Langlois prononce, dans sa thèse, à propos de ce symptôme, l'expression de « parésie » et même de « paralysie ». Pour notre compte, nous avons fait de nombreuses surrénalectomies chez la grenouille, chez le lapin et chez le

chien. Jamais nous n'avons remarqué de parésie ni de paralysie. Les animaux sont faibles, et le moindre mouvement paraît les fatiguer. Les grenouilles sautent une fois, puis s'arrêtent, comme si cet effort les avait épuisées. Elles ne peuvent recommencer qu'au bout d'un moment. Mises sur le dos, elles font quelques tentatives pour se retourner, puis s'arrêtent, ce mouvement paraissant être au-dessus de leurs forces. Les chiens peuvent se lever sur leurs pattes, mais, au bout de deux ou trois pas, celles-ci cèdent sous le poids de leur corps, et ils sont un moment avant de pouvoir se relever. Ces phénomènes nous paraissent traduire une fatigabilité extrême, mais non une parésie ou, à plus forte raison, une paralysie. Ces deux derniers mots impliquent quelque chose de plus que la fatigabilité; ils impliquent une perte de contrôle des mouvements par les centres nerveux. Or cela, nous ne l'avons pas observé. D'ailleurs, au cours de la maladie d'Addison, on a toujours noté l'asthénie, mais jamais, à notre connaissance, on n'a signalé de parésie ou de paralysie. Nous pensons qu'il y a dans ces mots un abus de langage dangereux, parce qu'il peut conduire à une conception fausse de la symptomatologie de la surrénalectomie.

## CHAPITRE II

### RECHERCHES SUR L'ORIGINE DE L'ADRÉNALINE DANS LES SURRÉNALES

Depuis la découverte de l'adrénaline dans les surrénales par Takamine en 1901, on a pu se demander d'où provient l'adrénaline. Mais cette question n'a pas suscité beaucoup de travaux, car l'attention des physiologistes s'est principalement portée sur le rôle de l'adrénaline et celle des biochimistes sur les moyens de réaliser sa synthèse, ce qui a un gros intérêt au point de vue pratique. Toutefois la recherche de l'origine de l'adrénaline n'a pas été entièrement négligée et quelques auteurs s'y sont intéressés.

Étant donnée la constitution chimique de cette substance qui est une dioxyphényl-éthanol-méthylamine, on a cherché sa substance mère dans les corps de l'organisme qui ont une formule voisine. La tyrosine en particulier ou oxyphénylalanine, qui est très répandue dans les tissus, a surtout attiré l'attention. Voyons rapidement les résultats de ces recherches.

Toujan (4), dans le laboratoire d'Abelous, a cherché à partir de la tyrosine, du tryptophane et de l'indol. Ses expériences consistaient à laisser en contact à  $+38^{\circ}$  de la pulpe surrénale avec le corps à essayer, et à doser ensuite l'adrénaline par la méthode colorimétrique à l'iode de M. Abelous. Nous verrons plus loin, à propos de nos propres recherches sur ce sujet, les détails de sa technique et du dosage par l'iode. Avec aucune des trois substances précitées il n'a pu obtenir de résultats. Ni la tyrosine, ni le tryptophane, ni l'indol n'ont fait augmenter la quantité d'adrénaline dans la pulpe surrénale avec laquelle ils étaient laissés en contact.

Halle (5) a fait avec la tyrosine un essai analogue, mais en employant une méthode de dosage différente. Comme Toujan, il laissait de la pulpe surrénale en contact avec de la tyrosine, puis dosait l'adrénaline. Mais, pour cela, il employait une méthode d'extraction longue et laborieuse, et pesait ensuite le produit obtenu. Dans ces conditions, il a fait deux expériences, avec résultats positifs, l'un avec 14 p. 100, l'autre 33 p. 100 d'augmentation de l'adrénaline.

Ewins et Laidlaw (6) ont critiqué la méthode d'extraction de Halle qu'ils estiment inexacte. Ils ont refait des expériences avec la tyrosine, en dosant l'adrénaline par la méthode dite physiologique, c'est-à-dire par l'action sur la pression artérielle. Ils n'ont pu déceler ainsi aucune augmentation de ce corps dans les surrénales sous l'influence de la tyrosine, et confirment donc le résultat obtenu par Toujan.

A notre tour, nous avons abordé l'étude de l'origine de l'adrénaline. Nous avons pensé qu'il était intéressant de refaire quelques expériences avec la tyrosine. D'un autre côté, l'organisme contient d'autres composés cycliques que ceux dont Toujan a étudié l'action sur la formation de l'adrénaline. En dehors de la tyrosine, il y a par exemple la phénylalanine, constituant des matières protéiques, et la tyramine, produite par la putréfaction intestinale. Peut-être ces corps, dont la formule de constitution offre des ressemblances avec celle de l'adrénaline, jouent-ils un rôle dans sa formation. C'est la question que nous nous sommes posée et que nous avons essayé de résoudre.

Le plan de nos expériences s'inspire de celles publiées par Toujan :

1° Vérifier que la substance à essayer n'influe pas sur le mode de dosage ;

2° Laisser en contact au thermostat à  $+ 38^{\circ}$  pendant un certain temps (vingt-quatre heures en général) de la pulpe surrénale fraîche avec la substance essayée ;

3° Doser l'adrénaline simultanément dans l'essai précédent et dans un témoin, composé de la même quantité de pulpe surrénale fraîche et laissée le même laps de temps à  $+ 38^{\circ}$ , mais non additionnée de la substance en question. S'il y a une différence en faveur de l'essai, elle correspond à un enrichissement en adrénaline sous l'influence de la substance.

Au point de vue technique, nous opérons avec de la surrénale fraîche de cheval apportée de l'abattoir et provenant d'animaux tués le matin même (1). Les glandes sont débarrassées par dissection aux ciseaux de la graisse qui les entoure et broyées finement dans un broyeur Latapie. On pèse deux lots de poids égaux de cette pulpe (de 2 à 10 grammes suivant les expériences) dans deux capsules. On les transvase ensuite dans deux ballons de verre en rinçant les capsules avec le liquide préparé d'avance, et qui est de l'eau salée à 9 p. 1.000 pour le témoin et, pour l'essai, la même eau tenant en solution la substance à essayer. Les deux ballons sont remplis au même volume, on ajoute quelques centimètres cubes de chloroforme ou de toluène pour empêcher les fermentations et on les laisse dans le thermostat à  $+ 38^{\circ}$  pendant au moins vingt-quatre heures.

Le dosage de l'adrénaline se fait par la méthode colorimétrique par oxydation par l'iode de M. Abelous. Nous reviendrons sur cette méthode plus loin.

Nous avons fait de nombreux essais avec la tyrosine. La tyrosine ne donne aucune coloration avec l'iode. Nous avons laissé en contact de un à six jours suivant les expériences. Nous opérons avec 0 gr. 10 de tyrosine (2) pour un gramme de pulpe, quantité considérable, puisque la pulpe contient *grosso modo* 0 gr. 001 d'adrénaline par gramme. Dans aucune expérience, nous n'avons eu la moindre différence dans les deux dosages. Toujours les intensités des colorations étaient les mêmes pour les deux lots, essai et témoin. Nous confirmons donc d'une façon absolue les résultats obtenus par Toujan dans le laboratoire d'Abelous. L'expérience, faite dans les conditions précédentes, ne permet pas d'attribuer à la tyrosine de rôle précurseur dans la formation de l'adrénaline.

Nous avons essayé ensuite la dioxyphénylalanine, corps encore plus voisin de l'adrénaline que la phénylalanine, car il possède deux oxydriles en position ortho, et ne diffère par conséquent de l'adrénaline que par sa chaîne latérale qui comporte une fonction acide et une fonction amine. Nous l'avons essayé

(1) Nous adressons ici tous nos remerciements à M. Martel, directeur des Services vétérinaires de la Ville de Paris, grâce à l'obligeance duquel nous avons eu toutes les facilités pour nous procurer des glandes fraîches.

(2) Fournie gracieusement par la maison Hoffmann-Laroche.

dans les mêmes conditions que la tyrosine et sans plus de succès. Il faut remarquer que ce corps donne avec l'iode une teinte rose. Mais elle est beaucoup moins intense que celle fournie par l'adrénaline; elle est environ quinze fois moins intense. On pourrait donc à la rigueur négliger cette cause d'erreur dans le dosage colorimétrique, mais nous avons préféré opérer rigoureusement et, dans nos comparaisons au colorimètre, nous avons ajouté au témoin, au moment de faire agir l'iode, une quantité de dioxyphénylalanine égale à celle contenue dans l'essai. De cette manière, les conditions sont les mêmes des deux côtés et il n'y a que la différence de la teneur en adrénaline qui puisse modifier le résultat; or ce résultat s'est trouvé le même.

Nous avons expérimenté ensuite avec la tyramine ou paroxyphényléthylamine, produit formé par décarboxylation aux dépens de la tyrosine au cours de la putréfaction des matières protéiques dans l'intestin. Ce corps présente d'ailleurs une analogie avec l'adrénaline, son action hypertensive, bien étudiée par Dale et Dixon. Mais elle s'est montrée sans action sur la formation de l'adrénaline.

Nous avons encore essayé un autre composé cyclique de l'organisme, l'inosite, que l'on trouve dans le muscle et que l'on étudie en chimie biologique avec les sucres. Sa formule est  $(\text{CHOH})^6$ . Ce corps non plus ne nous a donné aucun résultat.

En 1903 et 1905 sortirent du laboratoire de M. Abelous (7) une série de travaux très intéressants sur l'origine de l'adrénaline. Abelous et ses collaborateurs montrèrent que la pulpe surrénale s'enrichit en adrénaline au contact d'extraits de différents organes. Il semblerait donc qu'un pas important eût été fait dans la question de l'origine de l'adrénaline, et qu'il n'y eût plus qu'à isoler dans ces extraits la substance responsable de cette augmentation d'adrénaline. Mais, avant d'exposer ce que nous avons fait dans cette voie, il nous paraît utile de donner quelques détails sur les travaux d'Abelous et de ses collaborateurs.

La préparation des extraits d'organes se fait de la façon suivante. On broie l'organe et on laisse macérer la bouillie obtenue dans une solution chlorurée sodique à 9 p. 1.000 pendant vingt-quatre heures (ou plus) en présence de quelques centimètres cubes de chloroforme. Puis on épuise à la presse. Ensuite on coagule les matières protéiques par la chaleur en milieu acidulé,

et l'on filtre. Des extraits ont été ainsi préparés à partir du muscle, du pancréas, du rein, du poumon, du foie, et du muscle pourri.

Dans un deuxième temps, on prépare deux lots égaux de pulpe surrénale fraîche. L'un est additionné de l'extrait préparé, l'autre du même volume d'eau salée. On laisse à  $+38^{\circ}$  pendant vingt-quatre heures.

On dose alors l'adrénaline dans les deux lots par la méthode colorimétrique de M. Abelous (voy. plus loin). L'augmentation d'adrénaline dans l'essai, que les auteurs ont observée, prouve l'existence dans les extraits employés d'une substance aux dépens de laquelle la pulpe surrénale peut fabriquer de l'adrénaline. Les auteurs ne se sont d'ailleurs pas contentés du dosage par l'iode; ils ont également employé (thèse Toujan) le contrôle par l'action sur la pression artérielle, qui est plus grande pour l'essai que pour le témoin.

Les résultats les plus nets ont été obtenus avec l'extrait de muscle, et particulièrement l'extrait de muscle putréfié. Certaines expériences donnent jusqu'à 300 p. 100 d'augmentation. Avec le pancréas et le rein, bons résultats également.

Ces résultats ont été critiqués par Bayer (8) qui prétend que, dans le cas des muscles putréfiés, les extraits ainsi préparés contiennent de l'alanine ou de la phénylalanine qui auraient pour effet d'augmenter la coloration rose de l'adrénaline produite par l'iode. Pour notre compte, nous avons fait plusieurs (six) essais, mais infructueux avec des extraits de muscles putréfiés, en suivant d'aussi près que possible la technique indiquée par M. Abelous. Nous n'avons pu déceler d'augmentation de la teneur en adrénaline de la pulpe surrénale sous l'influence des extraits du muscle putréfié. Par contre, avec des extraits d'organes frais, nous avons obtenu les mêmes résultats que ces auteurs. Aussi ne ferons-nous pas état de la critique de Bayer qui n'a pas de valeur pour des tissus frais qui ne peuvent contenir que des traces d'alanine ou de phénylalanine libres. Pour les muscles putréfiés, il faut supposer que, dans nos expériences, ils ne contenaient pas beaucoup d'alanine ou de phénylalanine, puisque nos résultats ont été négatifs.

Lorsque nous avons repris les expériences de M. Abelous, nous avons examiné la question de savoir s'il n'y aurait pas avantage à modifier la méthode de dosage. Sans parler des dosages biologiques, dont on ne peut se servir pratiquement que comme

moyen de contrôle, en raison de leur longueur et, il faut bien le dire, de leur prix de revient, il existe, à l'heure actuelle, une méthode de dosage chimique de l'adrénaline, due à Folin (9) et qui tend à devenir classique. Nous l'avons essayée et nous ne partageons pas l'avis général. Nous lui reprochons, en effet, après essai, deux choses :

1° Un manque de spécificité. Le réactif de Folin, l'acide phosphotungstique, est un réactif général des polyphénols et de l'acide urique. Or, les liquides de l'organisme contiennent des proportions appréciables de ces corps, surtout du second. L'iode, au contraire, a une spécificité beaucoup plus étroite, ne donnant de coloration, en dehors de l'adrénaline, qu'avec, d'après nos essais, le tryptophane (coloration 20 fois moins intense qu'avec l'adrénaline) et la dioxypénylalanine (coloration 15 fois moindre qu'avec l'adrénaline). On peut faire l'expérience suivante. On prépare, d'après la méthode indiquée plus haut, un extrait d'un organe quelconque, thyroïde, foie, rein, etc., et l'on fait sur cet extrait, d'une part, la réaction de Folin et, d'autre part, la réaction à l'iode. On constate que la seconde ne donne aucune coloration, tandis que la réaction de Folin donne avec intensité la magnifique coloration bleue, caractéristique de la présence d'adrénaline ;

2° Sa trop grande sensibilité. Les auteurs américains disent que leur réactif permet de déceler 1/3.000.000 d'adrénaline. Or, les surrénales contiennent en moyenne 0 gr. 0015 d'adrénaline par gramme de glande. Des surrénales très petites (0 gr. 10) comme celles du lapin contiennent 0 gr. 0001 d'adrénaline. La sensibilité extraordinaire du réactif de Folin n'est donc pas utile. Elle est même plutôt gênante, car l'intensité des colorations qu'elle donne est telle qu'il est nécessaire souvent de faire plusieurs dilutions successives avant de pouvoir comparer deux liquides. D'où complication et cause d'erreur.

Nous nous en sommes donc tenu à la méthode de M. Abelous, que nous avons pratiquée de la façon suivante :

PRINCIPE. — Les solutions d'adrénaline deviennent roses par oxydation. La méthode consiste à oxyder l'adrénaline des surrénales par l'iode, et à apprécier ensuite la teneur en adrénaline de la liqueur obtenue par comparaison colorimétrique avec une solution étalon de titre connu.

Dans nos expériences, où nous avons une comparaison à faire entre deux échantillons de pulpe surrénale, nous ne nous sommes pas servis d'étalon, et nous comparions les deux solutions l'une à l'autre.

OPÉRATIONS. — Les liquides dans lesquels on veut doser l'adrénaline (dans nos expériences des macérations de pulpe surrénale, débarrassées des matières protéiques par coagulation par la chaleur en milieu acidulé et filtrées) sont additionnées de solution décinormale d'iode. La quantité d'iode à ajouter doit être, selon Abelous, la moitié du volume du liquide à traiter. Etant donné que ce liquide est plus ou moins riche en adrénaline, il y a là une certaine imprécision. Nous pensions tout d'abord que l'action oxydante de l'iode est suffisamment puissante pour qu'il ne s'ensuive pas une cause d'erreur. En réalité, nous l'avons vu par la suite, l'oxydation n'est pas toujours complète. Mais, dira-t-on, vous opérez sur deux liquides analogues, et vous ne cherchez pas un chiffre absolu, mais simplement à mettre en évidence une différence. C'est ce que nous nous étions dit en commençant, et nous eûmes tort, car d'autres causes peuvent venir compliquer les choses.

L'oxydation n'est pas immédiate, et il faut attendre quinze minutes pour être sûr qu'elle est terminée.

On ajoute ensuite de l'hyposulfite de soude jusqu'à décoloration complète de la teinte brune de l'iode. Il reste, s'il y a de l'adrénaline, une teinte rose plus ou moins intense.

Si l'on veut faire non pas simplement une comparaison entre deux liquides, comme nous avons fait, mais un véritable dosage, il faut alors noter le volume de la liqueur obtenue. Puis on en place quelques centimètres cubes dans un godet du colorimètre Dubosc. On remplit l'autre godet de la solution étalon d'adrénaline. Etablir l'égalité des teintes, en manœuvrant les vis. Lire les chiffres indiqués par les index comme épaisseurs de la solution examinée et de la solution étalon. La formule

$$x = \frac{T \times L'}{L}$$

où  $x$  est le titre cherché de la solution à examiner ;

$L$  l'épaisseur de cette même solution ;

$L'$  l'épaisseur de la solution étalon ;

T le titre de la solution étalon,  
permet de calculer le titre de la solution à examiner par rapport  
à celui de la solution étalon.

Comme la solution étalon contient 0 gr. 001 d'adrénaline pour  
50 cent. cubes d'eau, et comme le volume de la solution examinée  
est connu, la formule

$$\frac{\text{titre trouvé} \times \text{volume noté}}{50}$$

nous donne la quantité d'adrénaline contenue dans le liquide.

PRÉPARATION DE LA SOLUTION ÉTALON. — 0 gr. 001 d'adrénaline  
pure est dissous dans quelques centimètres cubes d'eau distillée.  
On ajoute de l'iode décinormal et, au bout d'un quart d'heure,  
on verse de l'hyposulfite jusqu'à substitution de la coloration  
rose de l'adrénaline à la coloration brune de l'iode. Compléter le  
volume à 50 cent. cubes. La solution contient donc 0 gr. 001 dans  
50 cent. cubes d'eau.

Cette solution ne se conservant pas, on peut préparer un  
étalon plus stable, en faisant une solution de tournesol en milieu  
acide, dont la teinte est très comparable à celle de la solution  
d'adrénaline. On dilue cette solution jusqu'à obtention de la simi-  
litude des teintes, ce qui se vérifie au colorimètre.

Un point très important, dans ce dosage, est la réaction de la  
solution. Toujan l'a étudiée dans sa thèse et a montré qu'elle doit  
être neutre. Une réaction alcaline ou acide fait disparaître la  
coloration rose. Cependant la marge est assez large et une légère  
acidité ne modifie pas la teinte.

Nous avons refait, en préparant des extraits de muscle, pan-  
créas et rein de cheval, que nous faisons agir sur de la pulpe  
surrénale du même animal, les expériences d'Abelous et de ses  
collaborateurs, et vérifié ses résultats. Avec le muscle, nous  
avons obtenu jusqu'à 250 p. 100 de plus d'adrénaline, estimée  
par le dosage à l'iode. Dans le tableau ci-après, on trouvera  
dans la colonne de gauche le nom de l'organe à partir duquel un  
extrait a été préparé et dans celle de droite les épaisseurs de  
liquide pour l'essai et pour le témoin quand la coloration était  
vue égale. On remarquera que les épaisseurs sont toujours

moindres pour l'essai, ce qui signifie qu'il contient plus d'adrénaline.

|                                                        | ESSAI | TÉMOIN |
|--------------------------------------------------------|-------|--------|
| Pancréas frais . . . . .                               | 12    | 14     |
| Pancréas frais . . . . .                               | 9     | 12     |
| Pancréas frais . . . . .                               | 8,5   | 12     |
| Pancréas . . . . .                                     | 15,5  | 15     |
| Rein frais . . . . .                                   | 9,5   | 12     |
| Rein frais . . . . .                                   | 16    | 18     |
| Rein frais . . . . .                                   | 22    | 25     |
| Rein . . . . .                                         | 10    | 12     |
| Muscle frais . . . . .                                 | 7,5   | 15     |
| Muscle de la veille . . . . .                          | 12    | 18     |
| Muscle . . . . .                                       | 16    | 20     |
| Muscle de chat autolysé quarante-huit heures . . . . . | 29    | 40     |
| Muscle macéré trois jours . . . . .                    | 23    | 30     |
| Muscle . . . . .                                       | 11,5  | 15     |
| Muscle . . . . .                                       | 14,9  | 20     |
| Muscle . . . . .                                       | 17,5  | 30     |
| Muscle (avec médullaire isolée) . . . . .              | 6     | 20     |

Nous avons également vérifié, par l'action sur la pression artérielle du lapin, ou dosage dit physiologique, cette augmentation d'adrénaline.

Un lapin ♀, 1 kilogr. 800, non anesthésié, est fixé sur la table d'opération. On met le bout central de sa carotide gauche en communication avec le kymographe de Ludwig. On injecte alors dans sa jugulaire gauche 1 cent. cube d'une dilution au 1/10 dans l'eau salée à 9 p. 1.000 de la liqueur obtenue à partir du lot de surrénale témoin de la dernière expérience du tableau précédent. Réaction très belle.

On injecte ensuite 1 cent. cube d'une dilution à 1/20 dans l'eau salée à 9 p. 1.000 de la liqueur obtenue à partir du lot de surrénale mis en contact avec l'extrait de muscle de la même expérience. *On a la même réaction.* Or la dilution est double, c'est à-dire que, s'il y avait la même quantité d'adrénaline dans les deux lots, on aurait dû avoir une réaction moitié moindre.

On injecte enfin 1 cent. cube d'une dilution au 1/10 de la même liqueur. *La réaction est alors beaucoup plus forte* (voy. figure 1). Notons d'ailleurs qu'elle n'est pas le double de la première. En matière d'action de l'adrénaline sur la pression artérielle, il ne faut pas s'attendre à obtenir des effets rigoureusement proportionnels aux quantités employées.

Bien entendu, nous avons vérifié que l'extrait de muscle n'a pas d'action pour les doses employées sur la pression artérielle. De même dans nos expériences colorimétriques, nous avons vérifié qu'il ne donnait rien avec l'iode.

Après ces expériences, rien ne pouvait sembler plus probable que l'existence, dans les extraits d'organes et, en particulier, dans les extraits de muscle, de la substance mère de l'adrénaline.

Pourtant deux faits attirèrent notre attention parce qu'ils sont contraires à l'hypothèse d'une action diastasique, qui est cepen-

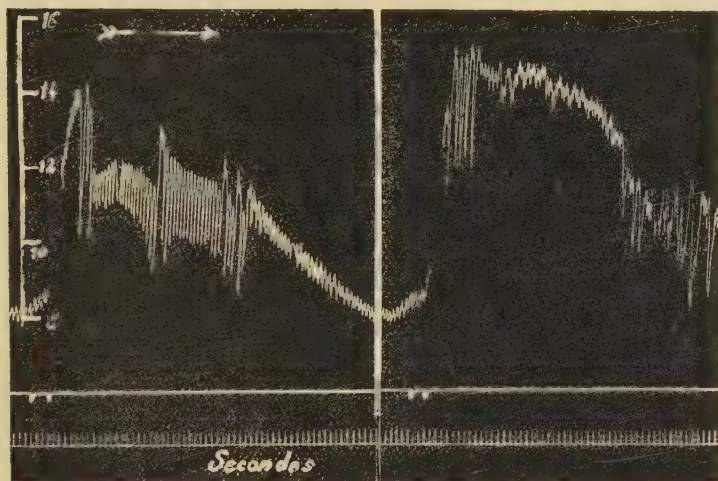


FIG. 1. — Action sur la pression artérielle : 1° de 1 c.c. du filtrat du lot témoin de pulpe surrénale; 2° de 1 c.c. du filtrat du lot de pulpe surrénale additionné d'extrait musculaire.

dant la seule à faire en matière de métabolisme intermédiaire. D'abord, la formation d'adrénaline par la pulpe surrénale dans ces expériences est *immédiate*. Le plus court contact de la pulpe avec l'extrait d'organe suffit pour amener l'augmentation de la quantité d'adrénaline. Ce fait avait déjà été signalé par M. Abelous. Ensuite, la réaction se produit tout aussi bien après ébullition de la pulpe surrénale, comme nous l'avons constaté par nous-même. Cependant, s'il ne s'agissait pas d'une formation d'adrénaline nouvelle, il fallait admettre qu'il y avait introduction à la fois d'une cause d'erreur dans le dosage colorimétrique par renforcement de la coloration de l'adrénaline par l'iode, et d'une cause d'erreur dans le dosage physiologique par renforcement aussi de l'action de l'adrénaline sur la pression artérielle. Cette double coïncidence nous paraissant des plus bizarres, nous poursuivîmes nos recherches.

| DATES        | QUANTITÉS<br>de surrénale<br>de cheval employées<br>en grammes | SUBSTANCE<br>mise au contact<br>en grammes | VOLUME TOTAL<br>de liquide<br>obtenue<br>en cent. cubes | QUANTITÉ<br>de Nitrat<br>soumis à l'iode<br>en cent. cubes | QUANTITÉ<br>d'iode ajoutée<br>en cent. cubes | VOLUME<br>après addition<br>d'hypodermite<br>en cent. cubes | ÉPAISSEURS<br>lues au colorimètre,<br>l'égalité des teintes<br>étant obtenue |       | RAPPORT<br>des quantités<br>d'adrénaline<br>contenues<br>dans l'essai<br>et le témoin<br>en p. 100 |
|--------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                                                                |                                            |                                                         |                                                            |                                              |                                                             | Témoin                                                                       | Essai |                                                                                                    |
| 10 novembre. | Médullaire : 2.                                                | Créatine : 0,50.                           | »                                                       | »                                                          | »                                            | 45                                                          | 45                                                                           | 11    | 436                                                                                                |
| 13 novembre. | Médullaire : 4,5.                                              | Créatine : 0,50.                           | 100                                                     | 7                                                          | 3                                            | 30                                                          | 30                                                                           | 48    | 166                                                                                                |
| 14 novembre. | Médullaire : 2.                                                | Créatine : 0,20.                           | 60                                                      | 7                                                          | »                                            | 45                                                          | 45                                                                           | 41    | 436                                                                                                |
| 21 novembre. | Médullaire : 2.                                                | Créatine : 0,20.                           | 50                                                      | 7                                                          | 3                                            | 45                                                          | 45                                                                           | 11    | 436                                                                                                |
| 28 novembre. | Médullaire : 3.                                                | Créatine : 0,50.                           | »                                                       | 3                                                          | 2                                            | 45                                                          | 45                                                                           | 8,5   | 476                                                                                                |
| 28 novembre. | Médullaire : 3.                                                | Créatine : 0,50.                           | »                                                       | 3                                                          | 2                                            | 45                                                          | 45                                                                           | 6,5   | 230                                                                                                |
| 7 décembre.  | »                                                              | Créatine : 0,50.                           | 50                                                      | 5                                                          | 2                                            | 45                                                          | 45                                                                           | 10    | 450                                                                                                |
| 26 décembre. | »                                                              | Créatine : 0,04.                           | 50                                                      | »                                                          | »                                            | 45                                                          | 45                                                                           | 8,5   | 476                                                                                                |

Dans le but d'isoler la substance responsable, nous pensâmes d'abord opérer par précipitations successives, éliminant successivement les différents corps constitutifs de nos extraits et essayant l'action du résidu sur la formation d'adrénaline. Mais l'incertitude dans laquelle on est vis-à-vis des conditions précises de précipitation des substances extractives contenues dans les extraits nous fit renoncer à cette méthode de recherche. Nous résolûmes de procéder simplement en essayant les divers composants des extraits de muscle, qu'il est maintenant possible de se procurer dans le commerce. Le fait nous prouva que cette méthode simplifiée était la bonne, car, du premier coup, nous mettions la main sur le responsable.

La créatine et la créatinine, corps relativement abondants dans le muscle, se montrèrent capables d'augmenter l'adrénaline de la pulpe surrénale, estimée après le dosage colorimétrique à l'iode et le dosage physiologique. Voici quelques expériences montrant cette action. Les essais

sont toujours faits de la même façon. Préparation de la pulpe surrénale fraîche à l'aide du broyeur Latapie. Répartition en deux lots égaux. Un lot est additionné d'une solution dans l'eau distillée de créatine ou de créatinine, l'autre d'eau pure. On coagule ensuite les matières albuminoïdes par la chaleur en milieu acidulé dans les deux mélanges, on ramène au même volume et l'on filtre. On fait agir l'iode et l'on compare les deux

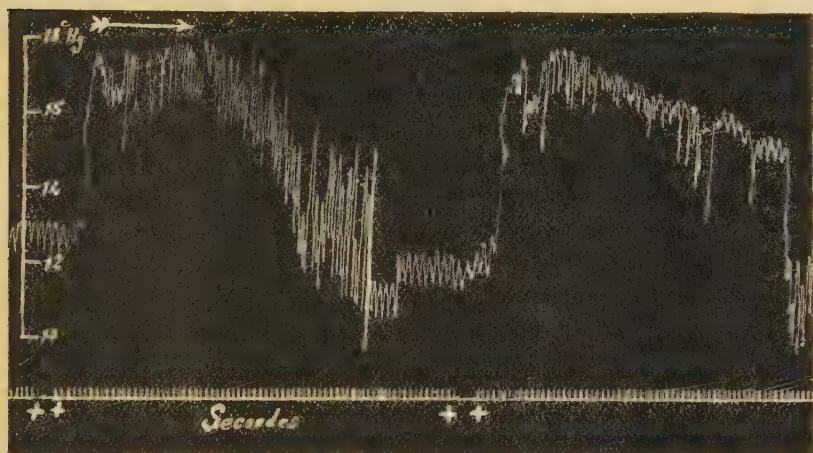


FIG. 2. — Action sur la pression artérielle : 1° de 1 c.c. de filtrat de pulpe surrénale témoin; 2° de 1 c.c. de filtrat de pulpe surrénale additionné de créatinine.

liquides au colorimètre. Ci-dessus un tableau donnant les résultats de nos expériences.

On voit donc que le contact de la créatine et surtout de la créatinine avec la pulpe surrénale produit une augmentation manifeste de l'adrénaline dosée par l'iode.

Nous avons vérifié ce résultat par le dosage physiologique.

Un lapin ♂, 2 kilogr. 180, est préparé comme pour l'expérience précédente. Pression dans la carotide, bout central, au kymographe. Injection dans la veine jugulaire. On injecte d'abord 1 cent. cube d'une dilution à 1/100 du liquide provenant de la pulpe témoin. Réaction nette. Puis on injecte 1 cent. cube d'une dilution à 1/100 du liquide provenant de la pulpe soumise à l'action de la créatinine. *Réaction plus forte.* On refait ces deux essais, mais en diluant seulement à 1/50. Mêmes résultats (voy. fig. 2).

Fallait-il tirer de ces expériences la conclusion que la créatine et la créatinine sont les substances mères de l'adrénaline ? On a signalé que la surrénalectomie entraîne une augmentation de la créatinurie urinaire (J.-Ch. Roux et Taillandier), observation qui cadrerait avec cette conclusion. Mais il n'y a aucun rapport entre la constitution chimique de la créatine ou de la créatinine, d'une part, et celle de l'adrénaline, d'autre part. Aussi avons-nous jugé prudent de vérifier d'abord que la créatine et la créatinine n'ont pas la propriété de forcer les résultats du dosage colorimétrique par l'iode et du dosage physiologique de l'adrénaline.

Dans ces expériences de contrôle, nous avons employé de l'adrénaline synthétique (1). A celle-ci nous ajoutons de la créatine ou de la créatinine, et nous faisons ensuite le dosage par l'iode. Bien entendu, nous nous étions assuré auparavant que la créatine et la créatinine ne donnent pas de coloration avec l'iode. En réalité, certains échantillons de créatine ont donné, à forte concentration, une teinte très pâle. Mais cette teinte est fugace, et d'ailleurs à peine perceptible. Nous avons alors observé que, tant avec la créatine qu'avec la créatinine, les résultats du dosage sont profondément troublés. Pour les lots additionnés de ces produits, nous avons obtenu des colorations beaucoup plus intenses. Voici le résumé d'une expérience faite avec de la créatinine de Merck.

2 cent. cubes d'une solution d'adrénaline à 1/1.000 sont additionnés de 0 gr. 02 de créatinine Merck. On ajoute 1 c. c. 8 d'iode  $\frac{n}{10}$ . D'autre part, 2 cent. cubes de la même solution d'adrénaline

sont traités par 1 c. c. 8 d'iode  $\frac{n}{10}$ . On laisse quinze minutes, puis on décolore par l'hyposulfite. Les épaisseurs de liquide vues sous la même intensité de coloration sont comme 1, 2 et 15. Un tel résultat se passe de commentaires.

A quoi attribuer cette action ? Nous n'avons pas étudié à fond cette question ; nous allons voir en effet tout à l'heure que la créatine et la créatinine exercent sur l'action vaso-constrictive de l'adrénaline une action renforçante, de sorte que le point de départ de nos recherches, les expériences de M. Abelous et de

(1) Adrénaline Clin ou Scurénaline des Usines du Rhône.

ses collaborateurs sur l'action des extraits d'organe sur la pulpe surrénale, recevait une explication satisfaisante. D'un autre côté, ce nouveau problème ne nous a pas paru offrir un grand intérêt au point de vue physiologique, étant donné que le dosage de l'adrénaline n'est pas employé de façon courante. Aussi ne donnerons-nous pas notre opinion comme définitive, car elle ne s'appuie que sur un petit nombre d'expériences.

Nous ne pensons pas qu'il faille incriminer un changement dans la réaction du milieu. Toujan a montré, et nous l'avons vérifié, que l'augmentation d'acidité fait disparaître la coloration rose de l'adrénaline oxydée par l'iode. Il en va de même avec l'alcalinisation. Or, ici, nous observons un renforcement de la coloration. Nous croyons plus volontiers à un renforcement de l'action oxydante de l'iode. Nous avons constaté, en effet, que, si on oxyde de l'adrénaline par un excès considérable d'iode, la différence obtenue par l'action de la créatinine disparaît. D'autre part, nous avons observé plusieurs fois, au moment où l'on ajoute à la solution d'adrénaline la créatinine, un début d'oxydation à l'air, marqué par une coloration rose pâle. Ces faits nous portent à croire que la créatine et la créatinine agissent sur le dosage de l'adrénaline par l'iode en favorisant l'action oxydante de ce dernier.

En ce qui concerne l'action de la créatine et de la créatinine sur le dosage physiologique de l'adrénaline, nous avons fait la même vérification. Nous avons cherché si l'adrénaline pure, additionnée de créatine ou de créatinine, avait une action vasoconstrictive plus forte que seule. Nous avons fait une série d'essais sur le lapin, en suivant toujours la technique indiquée déjà plus haut. Nous avons fait aussi un essai sur le chien. Nous avons réalisé dix expériences sur le lapin. Sur ce nombre, six ont été négatives. Celle faite sur le chien a été négative également. C'est-à-dire que, dans 7 cas sur 12, nous n'avons pas observé d'élévation plus forte de la pression artérielle sous l'influence d'une injection d'adrénaline, quand celle-ci est additionnée au préalable de créatine ou de créatinine. Par contre, quatre expériences sur le lapin donnèrent un résultat nettement positif, c'est-à-dire une augmentation de l'élévation de pression produite par l'adrénaline. Dans 3 cas, nous nous étions servis de créatinine, dans un de créatine.

Voici l'une de ces expériences. Lapin gris ♀, 1 kilogr. 690, kymographe en rapport avec la carotide gauche. Injection dans la jugulaire de 2 cent. cubes d'une solution à 1/200.000 d'adrénaline. Réaction nette. Injection de la même quantité d'adrénaline, mais additionnée de 0 gr. 002 de créatinine (voyez figure 3).

Nous avons vérifié que ni la créatine ni la créatinine n'agissent sur la pression artérielle.

La présence, dans nos expériences, d'une forte proportion de

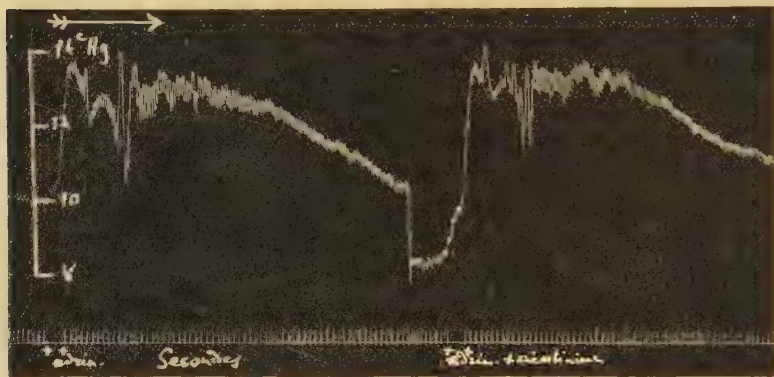


FIG. 3. — Action sur la pression artérielle : 1° de 2 c.c. d'adrénaline à 1/200.000 ; 2° de la même quantité d'adrénaline + 0 gr. 002 de créatinine.

résultats négatifs, c'est-à-dire ne traduisant pas d'augmentation de l'action vaso-constrictive de l'adrénaline par l'addition de créatine ou de créatinine, nous impose une certaine réserve dans nos conclusions. Nous dirons donc que l'action de l'adrénaline sur la pression artérielle est renforcée par la créatine ou la créatinine, celles-ci n'ayant par elles-mêmes aucune action, mais que ce phénomène est inconstant.

Nos recherches se trouvaient donc revenues à leur point de départ. Les faits observés par M. Abélous s'expliquent selon nous par la présence dans leurs extraits d'organes de créatine ou de créatinine, qui jouissent de la propriété de forcer les résultats du dosage chimique par l'iode et du dosage physiologique de l'adrénaline. Cependant, avant d'abandonner ce sujet de travail, nous avons voulu voir si des produits voisins de la créatine, comme la guanidine, la méthylguanidine ou l'arginine, ne possé-

daient pas les mêmes propriétés. Nous avons fait quelques essais, calqués sur ceux dont nous avons parlé à propos de la créatine et de la créatinine, avec ces autres corps. La guanidine et la méthylguanidine ne nous ont donné aucun résultat. L'arginine, par contre, s'est montrée capable de renforcer l'action oxydante de l'iode sur l'adrénaline de la même manière que la créatinine. Par elle-même, l'arginine ne donne pas de coloration avec l'iode. Nous avons alors cherché si, comme la créatinine, l'arginine renforce l'action vaso-constrictive de l'adrénaline. Nous avons fait deux essais sur le lapin sans résultat.

## CHAPITRE III

### L'ADRÉNALINE DANS LES SURRÉNALES DES HYPERTENDUS

Au cours de nos études médicales, nous avons eu l'occasion, étant externe dans le service du professeur Vaquez, de faire le dosage de l'adrénaline dans les surrénales d'une malade morte d'hypertension idiopathique. On sait que l'on observe en clinique des malades présentant une hypertension souvent considérable, et dont les antécédents personnels ne fournissent aucune cause. Toute l'évolution ultérieure de la maladie se fait par les conséquences de l'hypertension. La malade, dont M. Vaquez nous a autorisé à publier l'observation, était précisément un cas typique de cette affection. Voici son histoire.

Esther..., vingt-six ans. Rien dans les antécédents, en particulier pas de scarlatine. Pas d'albumine dans les urines, ni d'œdèmes. Mais elle présente une hypertension formidable de 28 cent. de Hg à l'appareil de M. Vaquez à l'entrée, et qui, pendant la durée du séjour à l'hôpital, c'est-à-dire jusqu'à la mort de la malade, se maintiendra aux environs de ce chiffre, atteignant parfois celui de 30 cent. A l'auscultation, clangor aortique et bruit de galop. Plus tard, souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle. Radioscopie : cœur gauche très dilaté. Le diagnostic porté par M. Vaquez fut d'hypertension pure, de cause indéterminable.

La malade présenta bientôt de l'insuffisance du cœur droit, et mourut par suite des accidents pulmonaires qui en sont ordinairement la conséquence.

A l'autopsie, cœur considérablement dilaté, avec parois du ventricule gauche très épaissies. Poumons congestionnés. Les

reins sont un peu scléreux. Les surrénales sont grosses et d'aspect adénomateux. Elles pèsent respectivement, la droite 5 gr. 25 et la gauche 5 gr. 22, au lieu de 4 grammes, chiffre normal.

Nous voilà donc en présence d'un de ces cas d'hypertension d'origine inconnue, sur la pathogénie desquels on a beaucoup discuté. Pour certains, et notre maître M. Vaquez, se basant sur des arguments d'ordre clinique, a soutenu cette hypothèse, il faudrait incriminer une production exagérée d'adrénaline par les surrénales, entraînant une vaso-constriction générale et permanente. Nous n'avons aucunement la prétention d'apporter une nouvelle théorie ni même simplement de discuter celles déjà existantes. Nous voulons seulement apporter dans ce débat un fait qui, à notre connaissance, est le premier de son espèce. Nous avons profité de ce que, au moment où nous étions chez le professeur Vaquez, nous avions en main une méthode de dosage de l'adrénaline, pour faire un dosage de cette substance dans les surrénales de cette malade morte d'hypertension. Quelque idée que l'on se fasse du rôle des surrénales dans l'hypertension, ce dosage nous paraît de toute façon intéressant.

Voici le résultat :

Surrénale droite : 0 milligr. 7.

Surrénale gauche : 0 milligr. 8.

Dans une surrénale normale, on trouverait environ 4 milligrammes, soit cinq fois plus d'adrénaline.

Quelle interprétation donner à ce résultat ?

Si l'on admet, avec M. Vaquez, que l'hypertension est causée par une production exagérée d'adrénaline, on peut très bien soutenir que le chiffre très bas du dosage est la conséquence d'un déversement continuuel d'adrénaline dans le sang, de sorte que celle-ci n'a plus le temps de s'accumuler dans les surrénales.

Si, au contraire, on pense que les surrénales n'ont rien à voir avec l'hypertension, il est facile de dire que la meilleure preuve que l'adrénaline ne joue aucun rôle dans l'hypertension, c'est qu'on trouve des cas d'hypertension dans lesquels le contenu des surrénales en adrénaline s'est montré très appauvri.

Aussi pensons-nous qu'il est plus sage de ne rien conclure de

ce fait, d'apparence pourtant frappante, vu l'ordre de grandeur du chiffre qu'il apporte. Pour résoudre la question, il faudrait doser l'adrénaline non pas dans les surrénales, mais dans le sang général. Et si nous possédons des méthodes pour faire cette recherche sur les animaux, il n'en est pas de même pour l'homme et, actuellement, elle est impossible.

## CONCLUSIONS

1° De l'étude de la chronaxie chez les grenouilles surrénalectomisées et de l'excitabilité neuro-musculaire en général, nous concluons que la surrénalectomie n'entraîne aucune paralysie du type de celle de la curarisation.

2° L'adrénaline ne paraît provenir, dans les surrénales, ni de la tyrosine ni de la phénylalanine ni de l'oxyphénylalanine ni de la tyramine. Nos recherches sur son origine nous ont amené à observer une propriété de la créatine et de la créatinine, qui augmentent, dans certains cas, l'action vaso-constrictive de l'adrénaline. Ces substances paraissent aussi favoriser l'oxydation de l'iode par l'adrénaline, réaction employée pour doser colorimétriquement l'adrénaline.

3° Nous publions un dosage d'adrénaline dans les surrénales d'un hypertendu; nous avons trouvé dans ce cas une grosse diminution de la quantité d'adrénaline par rapport à la normale.

Vu : *Le Doyen de la Faculté,*  
H. ROGER.

Vu : *Le Président de la Thèse,*  
CHARLES RICHEL.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
P. APPELL.

---

## AUTEURS CITÉS

- (1) J.-P. LANGLOIS, Sur les fonctions des capsules surrénales. *Thèse pour le doctorat ès sciences*, Paris, Alcan, 1897.
  - (2) GOURFEIN. *C. R. Acad. des Sc.*, 1897.
  - (3) HULTGREN U. ANDERSON, Studien ueber die Physiologie und Anatomie der Nebennieren. *Skand. Archiv f. Phys.*, 1899, t. IX.
  - (4) TOUJAN. *Thèse*, Toulouse, 1905.
  - (5) HALLE, Ueber die Bildung des Adrenalins im Organismus. *Beitr. z. chem. Physiol. u. Path.* (Hofmeister), 1906, Bd VIII, p. 276-280.
  - (6) EWINS and LAIDLAW, The alleged formation of adrenalin from tyrosin. *Journal of Physiol.*, 1910, t. XL, p. 275.
  - (7) ABELOUS, SOULIÉ et TOUJAN. *C. R. Biol.*, 1905, t. I et II; 1906, t. I.
  - (8) BAYER, Methoden zur Verschärfung von Adrenalin und Brenzkatechinreaktionen. *B. Z.*, 1909, XX, p. 178.
  - (9) FOLIN, CANNON and DENIS, A new colorimetric method for the determination of epinephrine. *Journ. of Biol. Chem.*, 1913, XIII.
-



